

再審査報告書

令和 7 年 10 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	バイクロット配合静注用※1
有 効 成 分 名	活性化人血液凝固第 VII 因子、人血液凝固第 X 因子
申 請 者 名	KM バイオロジクス株式会社※2
承 認 の 効 能 ・ 効 果	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制※3
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5 mL で溶解し、2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。 出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120 µg を投与する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1 kg 当たり 180 µg を超えないこととする。 定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり 1 回 60～120 µg を 1～2 日おきに投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 26 年 7 月 4 日 2. 令和 4 年 8 月 24 日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 10 年 2. 1.の残余期間（令和 4 年 8 月 24 日～令和 6 年 7 月 3 日）
承認条件	(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ※4 (2) 〈血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制〉 ※3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	※1：医療事故防止に係る販売名変更のための代替新規申請により、再審査期間満了後の令和 6 年 7 月 9 日付けで「バイクロット配合静注用 2.5 mL」が承認されている。 ※2：平成 30 年 7 月 1 日付けで一般財団法人化学及血清療法研究所から KM バイオロジクス株式会社に承継された。 ※3：初回承認時の効能・効果は「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」であった。 ※4：令和 4 年 8 月 24 日付けの効能・効果及び用法・用量の追加に係る承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件（1）である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたこと、承認条件（2）については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性及び有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

バイクロット配合静注用（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクに「薬物相互作用（本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用）」が追記された（令和元年 8 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓症 播種性血管内凝固症候群（DIC） ショック・アナフィラキシー 薬物相互作用（本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用） 原材料に由来する感染症伝播 	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）	・出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）	
目的	使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とする。
安全性検討事項	血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、ショック・アナフィラキシー、原材料に由来する感染症伝播
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者（非出血時において、出血頻度の低減を目的とした定期的な投与に本剤を使用する患者を除く）
実施期間	平成 26 年 11 月～令和 5 年 12 月
目標症例数	全投与例（出血時投与）
観察期間	本剤投与開始時から最終投与 7 日後まで
実施施設数	140 施設（診療科）
収集症例数	251 例（2,397 エピソード）
安全性解析対象症例数	250 例（2,286 エピソード）※ ¹
有効性解析対象症例数	241 例（2,180 エピソード）※ ²
備考	<p>※¹：収集したエピソードのうち、111 件（本剤未投与 51 件、重複 48 件、調査対象外 7 件、情報不足等による安全性評価不能 5 件）のエピソードが除外された結果、収集症例数から 1 例が除外された。</p> <p>※²：収集したエピソードのうち、217 件（本剤未投与 51 件、重複 48 件、調査対象外 7 件、適応外使用 5 件、情報不足等による有効性評価不能 106 件）のエピソードが除外された結果、収集症例数から 10 例が除外された。</p>

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、使用成績調査における発現状況は、表4のとおりであった。「血栓塞栓症」については、承認時までの臨床試験で認められていないが、本剤の作用機序を踏まえ、承認時より「使用上の注意」の「重大な副作用」として注意喚起を実施している。また、「薬物相互作用（本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用）」については、エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で活性型血液凝固第IX因子及び血液凝固第X因子を含む他の製剤との併用において重篤な血栓塞栓症等が認められたことを受け、「使用上の注意」に警告欄を新設する等の注意喚起を行っている（令和元年7月）。いずれのリスクについても、現時点で新たな安全性上の懸念はなく、引き続き情報収集に努めることとした。

表4 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	250	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な潜在的リスク		
血栓塞栓症※1	8 (3.2)	1 (0.4)
播種性血管内凝固症候群（DIC）※2	0	0
ショック・アナフィラキシー※3	0	0
薬物相互作用（本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用）※4、a)	2 (0.8)	0
原材料に由来する感染症伝播※5	0	0

MedDRA/J version (26.1)

下記リスクの定義において、MedDRAの標準検索式をSMQ、基本語をPT、HLGTを高位グループ語、HLTを高位語とする。

※1：SMQ「塞栓および血栓」に包含されるPT

※2：PTに「播種性血管内凝固」を含む事象

※3：SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に包含されるPT

※4：「血栓塞栓症」に該当する因果関係を否定できない症例のうち、症例経過を目視確認し、エミシズマブ（遺伝子組換え）併用例を確認

※5：HLGT「ウイルス感染症」、HLT「ウイルス同定検査および血清学的検査」に包含されるPTのうち、生物由来の原料又は材料から本剤への病原体の混入が疑われるもの

a) 再審査期間中に追加されたリスクであり、使用成績調査実施計画上の安全性検討事項には設定していなかったが、発現状況について事後的に検討を行った。

使用成績調査における副作用発現割合は7.6%（19/250例）であり、主な副作用（基本語で2例以上）は脳梗塞4例（1.6%）、心筋梗塞、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2例（0.8%）であった。承認時までの臨床試験における副作用発現割合¹⁾（20.0%（4/20例））

¹⁾ 国内第I相臨床薬理試験（MC710-01試験）、第II相探索的試験（MC710-02試験）、第III相試験（MC710-03試験）の結果を統合

と比較して高くなかったものの、使用成績調査においては重篤な血栓塞栓症が認められた。当該事象については「使用上の注意」において注意喚起を実施していることから、追加の安全対策措置は不要と判断するが、引き続き情報収集に努める。

また、後天性血友病患者の副作用発現割合は 8.0% (12/150 例) であり、発現した副作用は先天性血友病患者と同様であった。また、12 歳未満の小児患者における副作用発現割合は 3.1% (1/32 例) であり、医療機器内血栓 1 例が認められた。いずれの患者集団においても、使用成績調査の全体集団における副作用発現状況と大きな差はなく、安全性に特段の懸念は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は、重篤 6 例 9 件、非重篤 15 例 22 件、予測できる重篤な副作用は 6 例 7 件であった。「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 2 例以上）は表 5 のとおりであった。なお、感染症報告²⁾ はなかった。

いずれの副作用についても、合併症、併用薬等の影響が考えられ、本剤との関連性を示唆するものはなかったことから、新たな安全対策措置は不要と考える。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	21	31	6	9	15	22
肝胆道系障害	3	4	1	2	2	2
肝機能異常	2	2	0	0	2	2
臨床検査	7	12	0	0	7	12
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0	0	2	2
アンチトロンビン III 減少	2	2	0	0	2	2
フィブリン D ダイマー増加	2	2	0	0	2	2
製品の問題	2	2	1	1	1	1
医療機器内血栓	2	2	1	1	1	1

MedDRA/J version (27.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査における有効性は、調査担当医師による「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階³⁾により評価した。なお、本剤の投与目的により、「出血（手術以外）」、「手術時」、「リハビリ又は運動時の出血抑制（事前投与）」に分類して評価を行った。その結果は表 6 のとおりであった。「著効」及び「有効」と評価したエピソードを「有効」とした場合の有効割合は、全体 74.3%、出血（手術以外）66.3%、手術時 95.2%、事前投与 98.1%であり、承認時までの臨床試験における有効割合（MC710-02 試験 77.8%、MC710-03 試験 90.5%）と比較して低くなく、本剤の有効性について特段の懸念はなかった。

²⁾ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

³⁾ 判定基準は別添のとおり

表 6 使用成績調査における有効性（有効性解析対象症例数）

	全体	出血（手術以外）	手術時	事前投与
有効性解析対象症例数 ^{a)}	241	221	46	52
有効性解析対象エピソード数	2,180	1,628	84	468
有効性評価（エピソード数（割合%））				
著効	457 (21.0)	268 (16.5)	48 (57.1)	141 (30.1)
有効	1,162 (53.3)	812 (49.9)	32 (38.1)	318 (67.9)
やや有効	399 (18.3)	388 (23.8)	4 (4.8)	7 (1.5)
無効	162 (7.4)	160 (9.8)	0	2 (0.4)
著効＋有効	1,619 (74.3)	1,080 (66.3)	80 (95.2)	459 (98.1)

a) 同一症例において、投与目的の異なるエピソードを有する場合があるため、各投与目的の症例数の合計と有効性解析対象症例数全体は一致しない。

また、後天性血友病患者及び小児患者（12歳未満）における有効割合は、それぞれ出血（手術以外）が 72.1%、72.3%、手術時が 90.9%、100.0%、事前投与が 100.0%、94.7%であった。いずれの患者集団についても、使用成績調査の全体集団と同様の結果であり、有効性に特段の懸念は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件（1）である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたこと、承認条件（2）については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性及び有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

以上

(別添)

使用成績調査における有効性の判定基準（出血（手術以外））※

判定	判定基準	
	閉鎖性出血 ^{a)}	開放性出血 ^{b)}
著効	疼痛の消失及び出血の客観的徴候 ^{c)} （腫脹又は関節可動性）の明らかな改善が得られた。	ほとんどまたは完全に止血した。
有効	以下のいずれかの効果が得られた。 1. 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の改善 2. 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の軽度改善 3. 疼痛の軽度改善及び出血の客観的徴候の改善 4. 疼痛の消失又は改善はみられたが、出血の客観的徴候は投与前と変わらなかった。	出血は明らかに減少した。
やや有効	疼痛及び出血の客観的徴候の軽度改善が得られた。	出血はわずかに減少した。
無効	疼痛及び出血の客観的徴候の症状は投与前と変わらなかった、又はそれらが悪化した。	不変又は悪化した。

a) 関節内出血（肩、肘、手、股、膝、足）、筋肉内出血（上腕、前腕、腸腰筋、大腿、下腿）、皮下出血等

b) 外傷後出血、粘膜出血（口腔内、抜歯、鼻出血等）、内臓出血（血尿、下血等）

c) 筋肉内出血及び皮下出血の客観的徴候は、腫脹で判定。

※頭蓋内出血、消化管出血等、上記判定基準に当てはまらない場合は、総合的に有効性を判定。

使用成績調査における有効性の判定基準（手術時）

判定	判定基準
著効	出血量や輸血量が少なかった、あるいは同等だった。
有効	出血量や輸血量がやや多かった。
やや有効	出血量や輸血量が多かった。
無効	出血量や輸血量が非常に多かった。

使用成績調査における有効性の判定基準（事前投与）

判定	判定基準
著効	滞りなく、実施（参加）に起因する出血症状が認められなかった。
有効	出血を疑わせる違和感はあったが、最後まで実施（参加）することができ経過も良好であった。
やや有効	出血を疑わせる違和感があり、実施（参加）を中止した。
無効	明らかな出血症状が認められ、実施（参加）を中止した。